

CONSIDERACIONES FARMACOLÓGICAS GENERALES Y PARTICULARES EN CUIDADOS INTENSIVOS

GENERAL AND PARTICULAR PHARMACOLOGICAL CONSIDERATIONS IN INTENSIVE CARE

DR. TOMÁS REGUEIRA, PhD. (1)

(1) Servicio de Medicina Intensiva, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

Email: tregueira@clinicalascondes.cl

RESUMEN

La correcta administración de medicamentos en el paciente crítico constituye un desafío permanente para los equipos de cuidados intensivos. Esto está determinado por factores propios del paciente, como lo son sus profundos cambios metabólicos y fisiopatológicos, los que alteran la farmacodinamia y farmacocinética de los fármacos; y por la complejidad de la unidad de cuidados intensivos, determinada por la multiplicidad de drogas que recibe el paciente y su extrema fragilidad, que lo exponen a una alta probabilidad de error. Por todo lo anterior, en cuidados críticos es fundamental utilizar estrategias que permitan controlar el efecto del fármaco y disminuir el error. Entre estas estrategias están el uso de niveles plasmáticos, el uso de metas clínicas, y la monitorización permanente de la aparición de reacciones adversas posibles frente a los fármacos que se administran. El rol de profesionales de farmacia clínica es fundamental en este contexto.

Palabras clave: Cuidados intensivos, farmacología, sedación.

SUMMARY

The proper administration of drugs in critically ill patients is an ongoing challenge for the intensive care team. This is determined by factors derived

from the patient, such as their profound metabolic and pathophysiological changes, which alter the pharmacodynamics and pharmacokinetics of drugs; and the complexity of the intensive care unit, as determined by the multiplicity of drugs delivered and their extreme fragility, exposing the patient to a high probability of error. For all the above, in critical care it is essential to use strategies to control the effect of the drug and reduce the error. These strategies are the use of plasma levels, use of clinical goals, and permanent monitoring of possible adverse drug reactions. The role of clinical pharmacy professionals is essential in this context.

Key words: Intensive care, pharmacology, sedation.

INTRODUCCIÓN

En la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) la administración correcta de medicamentos es un desafío diario, dado los profundos cambios metabólicos y fisiopatológicos propios de los pacientes críticos. Estos pacientes tienen como características principales la presencia de disfunciones orgánicas, las interacciones entre múltiples fármacos, intensas respuestas de fase aguda y una serie de intervenciones terapéuticas agresivas, como la reanimación con volumen o terapias de reemplazo renal, que alteran en

forma significativa la farmacocinética y farmacodinamia de los fármacos que reciben.

En concreto, los parámetros farmacocinéticos, como la biodisponibilidad, la unión a proteínas plasmáticas, el volumen de distribución (Vd), el metabolismo, el tiempo de vida media de eliminación ($T_{1/2}$), la concentración máxima (C_{max}), y el *clearance* (Cl), se ven en general alterados en el escenario del paciente crítico (1,2). Este trabajo constituye una revisión de la literatura sobre algunos aspectos relevantes acerca de la farmacología del paciente crítico.

CONSIDERACIONES FARMACOLÓGICAS GENERALES EN EL PACIENTE CRÍTICO

La absorción va a determinar la **Biodisponibilidad (BD)** de un fármaco que se entrega por una vía diferente a la endovenosa. Corresponde al porcentaje de la dosis del fármaco administrado que alcanza la circulación sanguínea luego de absorberse. En los pacientes críticos la BD enteral puede alterarse debido a cambios en la motilidad gastrointestinal (ej: uso de opiodes, anticolinérgicos, postoperatorios, etc.) o a reducción de la superficie de contacto de las mucosas (ej: ayuno, alteraciones de perfusión, desnutrición, entre otros).

Por otro lado, la BD de fármacos que se administran por vía intramuscular, subcutánea, entre otros, puede alterarse por la redistribución de flujos propio de los pacientes graves. Estos en condiciones de hipoperfusión o hipotensión, redistribuyen su flujo sanguíneo hacia el cerebro, corazón y pulmones, en desmedro de territorios como la piel, músculos, así como hígado o riñón.

El **Volumen de distribución (Vd)** es el volumen en el cual se distribuye el fármaco entregado. A una misma cantidad de fármaco entregado, un mayor volumen de distribución generará una menor concentración del fármaco. Cada fármaco, según sus características fisicoquímicas (pKa, tamaño molecular, lipofilicidad/hidrofiliicidad, porcentaje de unión a proteínas plasmáticas) determina su Vd. Sin embargo, en condiciones propias del paciente crítico, como grandes acumulaciones de líquido intersticial (edema), pleural o intra-abdominal (3^{er} espacio), disminución de la concentración de albúmina plasmática, entre otros; determinan un considerable aumento del volumen de distribución de muchos fármacos. La expansión del volumen corporal total afecta particularmente a aquellos fármacos con propiedades hidrofílicas (ej: antibióticos como los β -lactámicos, glicopéptidos y aminoglicósidos) (3,4).

El **metabolismo hepático** de fármacos activos, predominantemente liposolubles, permite transformarlos en metabolitos hidrosolubles, mediante procesos de oxidación y conjugación. En el paciente crítico las deficiencias nutricionales, el estrés, la interacción con otros fármacos, y la respuesta inflamatoria propia de estos pacientes determinan una reducción en la eficiencia de estos procesos (5).

El **clearance** corresponde al proceso de remoción y eliminación del fármaco del organismo. La función renal es el principal indicador del **clearance** total. En los pacientes de cuidados intensivos es muy difícil estimar la real intensidad de aclaramiento. Esto porque la estimación de función renal tradicional por creatinina es poco precisa y depende de factores como nutrición, estrés, deshidratación, reserva funcional, entre otros. Por otro lado, pacientes jóvenes, hipermetabólicos, grandes quemados, etapas iniciales de la respuesta de fase aguda se asocian a un aumento de la tasa de filtración glomerular (hiperfiltradores). Por lo anterior, los pacientes críticos están expuestos tanto a sobredosificación como subdosificación de acuerdo a su realidad clínica, particularmente para medicamentos o metabolitos activos altamente hidrosolubles (6,7).

Pacientes que están expuestos a terapias de soporte renal, particularmente aquellas de alto flujo, o bien a terapias de soporte vital extracorpóreo, presentan un clearance adicional de fármaco que debe ser considerado (6,8).

En resumen, en el paciente crítico es extremadamente difícil predecir el comportamiento farmacocinético de un fármaco de acuerdo a sus propiedades intrínsecas producto de los grandes cambios fisiopatológicos que experimenta el paciente. Por lo anterior, en cuidados críticos es fundamental utilizar otras estrategias que permitan controlar el efecto del fármaco. Entre estas estrategias están el uso de niveles plasmáticos de los mismos cuando es posible, el uso de metas clínicas de acuerdo a la actividad del fármaco y la monitorización permanente de la aparición de reacciones adversas posibles frente a los fármacos que se administran.

Hoy en día aparece como fundamental contar con un farmacéutico clínico en las unidades de cuidados intensivos, así lo señalan las guías de consenso de múltiples sociedades de cuidados intensivos. La presencia de estos profesionales permite establecer alertas permanentes en la dosis de medicamentos, interacciones y efectos adversos potenciales y observados en los pacientes.

Consideraciones farmacológicas en situaciones particulares

1) Sedación en el paciente crítico

La administración de analgésicos y sedantes es una práctica habitual en las unidades de cuidados intensivos, debido a la necesidad de reducir el dolor, la ansiedad, o la demanda metabólica relacionados a ciertas patologías y procedimientos que enfrentan los pacientes. Durante los últimos años, se ha acumulado un gran cuerpo de evidencia en relación a los eventos adversos asociados al uso de estos fármacos, principalmente a las benzodiazepinas, las que se han relacionado, entre otros, con prolongación de la ventilación mecánica, aumento en la incidencia de delirium, mayor estadía en UCI, todos elementos que se asocian a una menor calidad y seguridad en el cuidado del paciente crítico.

La protocolización en el manejo de la sedo-analgesia es una herramienta clínica validada, que permite un uso seguro y eficiente de estos fármacos en la atención óptima de los pacientes críticos. Basado en recomendaciones internacionales (9), el desarrollo de un protocolo de sedación en las unidades de cuidados intensivos debe considerar los siguientes pilares básicos:

- Evaluación y manejo del dolor (Priorizar analgesia).
- Sedación basada en analgesia, a la menor dosis posible, guiada por metas clínicas, ejecutado por enfermería, disminuyendo uso de benzodiazepinas.
- Evaluación, prevención y manejo del delirio.
- Movilidad precoz y ejercicio.
- Participación y empoderamiento familiar.

Dada las consideraciones farmacológicas descritas anteriormente, un protocolo de sedación debe considerar *metas clínicas* que permitan ajustar la dosis de los fármacos a las menores posibles. Las metas recomendadas deben incluir evaluación del dolor, mediante las escalas de EVA o CPOT, metas de profundidad de la sedación, con uso de escalas como las de RASS o SAS, y evaluación seriada de la aparición de delirio, mediante el uso de instrumentos como la escala de CAM-ICU o similar. Un protocolo de sedación debiese ser simple y flexible (permitir alternativas) y debiese asegurar evitar sobre-sedación, reservado para asincronía severa, bloqueo neuro-muscular o algunos pacientes neurocríticos (11,12).

En caso de insuficiencia hepática o renal debe considerarse la acumulación de drogas y aplicar disminución proactiva y constante de la dosis de los fármacos para mantener la mínima sedación posible que asegure el confort del paciente.

Entre los fármacos más frecuentemente utilizados en el manejo de la sedación de nuestros pacientes críticos están

los opiodes (Fentanilo, Morfina, Remifentanilo y Metadona), Benzodiazepinas (Midazolam), Propofol, Ketamina y Dexmedetomidina. Siempre que estos fármacos se administren en infusión continua, debe considerarse que al aumentar la dosis de infusión por sedación insuficiente, es recomendable administrar un bolo de la droga (si es posible desde otros puntos de vista, principalmente en consideración a la estabilidad hemodinámica), de manera de evitar el incremento excesivo de la velocidad de infusión por escaso efecto en el sitio de acción.

Los **opioides** actúan a través de la unión a los receptores mu-opioides en el sistema nervioso central (SNC). En general todos tienen una farmacodinamia propia, pero comparten una misma eficacia, es decir, llegan al mismo efecto máximo. La morfina tiene un bajo volumen de distribución y metabolización hepática rápida. Los metabolitos activos de morfina son eliminados por vía renal y pueden acumularse con el uso crónico o en pacientes con disminución de la función renal, razón por la cual las infusiones de morfina cada vez son menos utilizadas para analgesia en UCI.

El **fentanilo** posee cien veces la potencia de la morfina. Su elevada lipofilia, alta tasa de unión a proteínas plasmáticas y gran volumen de distribución, le brinda un inicio rápido y corta duración de acción; carece de un metabolito farmacológicamente activo. Tiene un alto potencial acumulativo secundario tanto a su alto volumen de distribución y al lento metabolismo hepático. Como resultado, su vida media aumenta progresivamente desde 30 minutos a 9-16 horas en infusión continua, y se debe tener cuidado ajustando la velocidad de infusión en el tiempo. A diferencia de la morfina, no causa liberación de histamina y proporciona mayor estabilidad hemodinámica. El parche de fentanilo generalmente no es apropiado para su uso en UCI debido a su lento inicio de acción (aproximadamente 12 horas) y absorción errática en un paciente crítico.

La **metadona** posee un metabolismo hepático que da origen a metabolitos inactivos. Por lo anterior, puede tener muchas interacciones con otros medicamentos. Es un opiáceo de acción prolongada con duración variable de acción (entre 12-48 horas); se puede acumular rápidamente en los pacientes con insuficiencia hepática o pacientes que reciben hemodiálisis.

El **remifentanilo** es un opioide metabolizado por esterases sanguíneas y de otros tejidos, permitiendo un extenso y rápido metabolismo, sin participación hepática. Tiene una vida media muy corta. Tiene un escaso Vd y se une aproximadamente un 70% a las proteínas plasmáticas. Su metabolización permite una mayor previsibilidad en la

duración de acción de esta droga ya que no se redistribuye prácticamente, ni se acumula en tejidos periféricos como el músculo o la grasa. Su uso aún es limitado por su alto costo.

Entre los efectos adversos comunes de los opioides están la depresión del impulso respiratorio, disminución de la PA y la FC, constipación, intolerancia gastrointestinal. Su uso en dosis excesivas puede resultar en un aumento del tiempo en ventilación mecánica, retrasar el momento de la obtención de los objetivos nutricionales y prolongar la estadía en la UCI. La constipación y distensión abdominal puede contribuir a la agitación en algunos pacientes.

La **ketamina** es un “anestésico disociativo”, proporciona actividad analgésica a dosis subanestésicas. Es una sustancia controlada y funciona principalmente como un antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato. Puede disminuir las dosis de opioides utilizados simultáneamente. Tiene un importante efecto broncodilatador y puede contribuir a disminuir la presión intra-craneana en pacientes con hipertensión intra-craneana (13). Sus efectos adversos significativos van de leves a reacciones graves como por ejemplo, confusión, excitación, comportamiento irracional, alucinaciones, delirios en alrededor del 12% de los pacientes, el aumento del tono muscular, hipertensión, arritmias.

El **midazolam** es una benzodiacepina hidrofílica de acción corta que se une al receptor GABA postsináptico. Se convierte en un compuesto lipofílico en la sangre con un gran volumen de distribución y alta unión a proteínas. Se metaboliza en el hígado a alfa-hidroximidazolam que tiene actividad sedante y se excreta por vía renal. Su alta lipofilia y alto volumen de distribución puede dar lugar a una acumulación significativa y a un efecto de depósito en el paciente en la UCI. En general, la eliminación del midazolam cuando se administra continuamente se vuelve muy impredecible en los pacientes críticos, y sus tiempos de eliminación pueden prolongarse de manera significativa, particularmente en disfunción hepática y/o renal. Las terapias de reemplazo renal eliminan parcialmente el metabolito activo, pero no el compuesto original.

El **propofol** es un fármaco sedante - anestésico que actúa por potenciación del receptor GABA; puede además inhibir la actividad del receptor N-metil D-aspartato en altas dosis. Es un fármaco altamente lipofílico, con un gran volumen de distribución. Tiene metabolismo hepático, por lo que su eliminación se puede prolongar en pacientes con insuficiencia hepática grave o cirrosis. Fármacos que inhiban el metabolismo hepático (ej: midazolam) pueden prolongar su vida media.

En condiciones normales tiene una corta duración de acción y, aun cuando tiene un alto Vd, no se acumula en forma clínicamente significativa. Por lo anterior, de todos los sedantes usados actualmente, es el que más fácilmente se puede titular y la evidencia sugiere que permite un mejor resultado clínico respecto del uso de benzodiazepinas como sedantes en paciente crítico (14).

En su formulación estándar al 1% (10mg/ml) contiene 1.1kcal/ml, que debe ser considerado en el cálculo de la ingesta nutricional (ej: propofol dosificado a 50mcg/kg/min o 3mg/kg/h en un paciente que pesa 70kg proporcionaría aproximadamente 500 calorías por día aportada en forma de lípidos). Su formulación ordena la estricta técnica aséptica en el manejo, usando una vía exclusiva.

Otras consideraciones relevantes respecto del propofol es que a pesar de ser un vasodilatador cerebral, reduce la presión intracraneal y tiene propiedades anticonvulsivantes. El **Síndrome de infusión relacionada Propofol (PRIS)** es una complicación rara, pero potencialmente mortal secundaria al uso de este fármaco. Generalmente se produce a dosis superiores a 50mcg/kg/min por tiempos superiores a 48 horas o más. Las características clínicas de PRIS pueden incluir acidosis metabólica, insuficiencia renal aguda, depresión cardíaca, rhabdomiólisis, mioglobinuria, hiperkalemia, hipertrigliceridemia y niveles de creatina quinasa elevadas. El mecanismo de PRIS es complejo y no completamente entendido, pero puede incluir alteraciones en el metabolismo hepático, lo que lleva a la acumulación de cuerpos cetónicos y lactato, y/o interrupciones en la cadena respiratoria mitocondrial y la inhibición de la fosforilación oxidativa.

La **dexmedetomidina** es un alfa-2 agonista del receptor selectivo que tiene efecto sedante moderado, como también propiedades anestésicas cuando se administra en infusión lenta. No posee efecto depresor sobre el centro respiratorio. No logra profundidad anestésica suficiente para ser usado en pacientes con bloqueo neuromuscular. Tiene metabolismo hepático y excreción renal. Tiene una vida media breve, con una duración de acción clínica de 1-2 horas, la que se puede prolongar significativamente en insuficiencia hepática y cuando se infunde por períodos prolongados de tiempo. Presenta una alta unión a proteínas (94%).

La dexmedetomidina es un fármaco que permite el ahorro de opioides, permite mejorar la adaptación a la ventilación mecánica, disminuye los síntomas de delirio hiperactivo, y estudios pequeños y retrospectivos sugieren disminución del tiempo de ventilación mecánica (10,15). Entre sus efectos adversos, cabe destacar la bradicardia, que puede limitar el uso a dosis plenas del fármaco.

2) Consideraciones farmacológicas en el manejo de la glicemia en el paciente crítico

Un 38% de los ingresos hospitalarios presentan hiperglicemia, porcentaje aún mayor en los ingresos a UCI. Esto se explica por la respuesta de fase aguda propia del paciente crítico. La liberación de hormonas de contra-regulación (catecolaminas, glucagón, corticoides, etc.) y de citoquinas pro-inflamatorias en el contexto de estrés, genera hipermetabolismo (aumento del gasto energético en reposo), hipercatabolismo (pérdida de masa muscular con balance nitrogenado negativo) y resistencia a insulina. Todos estos cambios se asocian a la aparición de hiperglicemia en el paciente crítico (16).

La hiperglicemia aumenta la producción de especies reactivas de oxígeno, aumenta la inflamación, ejerce un efecto pro-trombótico por disfunción endotelial, y deprime la función inmune (16).

Aunque hasta hace pocos años en cuidados intensivos era considerada una práctica habitual el uso de insulina con valores de glicemia sobre 220-250mg/dl, recién el año 2001 un estudio en 1548 pacientes mostró que un control estricto de glicemia (80-110mg/dl) se asociaba a disminución de estadía en UCI, de tiempos de VM y a una reducción significativa de la mortalidad de los pacientes de un 26 a un 16% (17). Estudios posteriores confirmaron los hallazgos de este estudio sugiriendo que el uso de infusiones continuas de insulina para objetivos de glicemia estrictos en pacientes graves, se asociaban a menor mortalidad (18,19).

Sin embargo, el estudio Visep del año 2008 (20), realizado en pacientes sépticos, sugirió que el uso de terapias de insulina continuas en pacientes críticos para lograr un control estricto de la glicemia se asociaba a mayores tasas de hipoglicemia. Lo que a su vez fue confirmado por otros estudios posteriores (21). Finalmente el estudio NICE-SUGAR en el año 2009 (22) randomizó en forma multicéntrica 6104 pacientes críticos a control intensivo con bomba de insulina y control estricto de glicemia vs. control convencional con glicemias tolerables hasta 180 mg/dl. Este estudio definitivo mostró que los pacientes en la rama de control estricto tenían una mayor mortalidad (27.5% vs. 24.9%, $p=0.02$), explicada principalmente por la mayor tasa de hipoglicemias $<40\text{mg/dl}$, clínicamente significativas (6.8% vs. 0.5%, $p<0.05$).

Actualmente, a raíz de lo presentado anteriormente, aceptamos glicemias en pacientes de intensivo entre 120-180 mg/dl. Sabemos que nuestros pacientes tienen factores de riesgo farmacológico para considerar que la predictibilidad del comportamiento de la insulina es baja, particularmente cuando el riesgo terapéutico de la hipoglicemia es tan alto. Entre los factores de riesgo están la edad avanzada

de muchos de ellos, la presencia de disfunción de órganos, particularmente renal y hepática, la co-existencia de otras enfermedades relevantes, la ingesta calórica fluctuante, y la presencia de interacciones farmacológicas, entre otros.

3) Errores en el proceso de administración de medicamentos

Aunque el personal de salud que trabaja en cuidados intensivos está cada vez más consciente de la relevancia de la seguridad del paciente, es una realidad que existen errores en el proceso de administración de medicamentos (EPAM) en nuestros pacientes críticos. Estos errores pueden tener complicaciones muy relevantes en los pacientes, generando morbi-mortalidad, alargando tiempos de estadía en UCI y hospitalaria, y aumentando los costos de atención en forma significativa.

De acuerdo al informe del *Institute of Medicine* (IOM) del año 1999, en Estados Unidos fallecen anualmente cerca de 98000 pacientes como consecuencias de errores médicos, siendo la octava causa de muerte en ese país, de los cuales 7000 se explican por EPAM (23).

En la literatura se considera que hasta el 70% de los EM pueden ser prevenibles. Sin embargo, el proceso de entrega del medicamento considera cientos de pasos que determinan una alta complejidad en lograr reducir el error a cero. Los diferentes pasos en el proceso de entrega de fármacos se agrupan en las siguientes etapas de utilización: prescripción, dispensación, transcripción, preparación y administración.

Según los estudios, la etapa de uso del medicamento que más frecuentemente se asocia a EPAM es la etapa de administración del mismo (53% del total de errores), siendo el uso de una dosis incorrecta y la técnica incorrecta lo más frecuentemente reportado. La segunda etapa que se asocia con más frecuencia a EPAM es la prescripción con un 17%. La causa más frecuente es el uso del fármaco equivocado (24).

El paciente crítico es un paciente frágil, particularmente vulnerable a la morbilidad y mortalidad asociada a los EPAM, esto por la profunda alteración de su fisiopatología, por verse enfrentados a múltiples drogas de potenciales efectos secundarios, y por la escasa participación del paciente en el proceso de medicación. De hecho, los pacientes críticos experimentan en promedio 1.7 errores por día y casi todos sufren un error potencialmente perjudicial en su estadía.

Dada la frecuencia de su uso en UCI, los fármacos que más frecuentemente se asocian a EPAM son las drogas vaso-activas, los medicamentos utilizados en sedación y analgesia, los anticoagulantes y los antimicrobianos.

Existen dos escalas que buscan clasificar de manera complementaria los errores de medicación. La primera es de la *American Society of Health System Pharmacists* (ASHP), ha establecido una clasificación que incluye errores de prescripción: por omisión de la dosis o el medicamento; relacionados con el tiempo de

administración; relacionados con medicamentos no autorizados; relacionados con la preparación y/o manipulación del medicamento; relacionados con los datos de identificación del paciente; relacionados con la técnica de administración, y relacionados con deterioro del medicamento (Tabla 1).

TABLA 1.
CLASIFICACIÓN DE LOS ERRORES DE MEDICACIÓN SEGÚN LA AMERICAN SOCIETY OF HEALTH SYSTEM PHARMACISTS

TIPO DE ERROR ^a	DESCRIPCIÓN
Error de prescripción	Selección incorrecta del medicamento prescrito (según indicaciones, contraindicaciones, alergias conocidas, tratamiento farmacológico ya existente y otros factores), dosis, forma farmacéutica, cantidad, vía de administración, concentración, frecuencia de administración o instrucciones de uso; prescripciones ilegibles o prescripciones que induzcan a errores que puedan alcanzar al paciente.
Error por omisión^b	No administrar una dosis prescrita a un paciente antes de la segunda dosis programada, si la hubiese.
Hora de administración errónea	Administración de la medicación fuera del periodo de tiempo preestablecido en el horario programado de administración (el horario debe estar establecido por cada institución).
Medicamento no prescrito^c	Administración al paciente de un medicamento no prescrito.
Error de dosificación^d	Administración al paciente de una dosis mayor o menor que la prescrita, o administración de dosis duplicadas al paciente, por ejemplo, una o más unidades de dosificación demás de las prescritas.
Forma farmacéutica errónea^e	Administración al paciente de un medicamento en una forma farmacéutica diferente a la prescrita.
Preparación errónea del medicamento^f	Medicamento incorrectamente formulado o manipulado antes de su administración.
Error en la técnica de administración^g	Procedimiento o técnica inapropiados en la administración de un medicamento.
Medicamento deteriorado^h	Administración de un medicamento caducado o del que la integridad física o química ha sido alterada.
Error de monitorización	No haber revisado el tratamiento prescrito para verificar su idoneidad y detectar posibles problemas, o no haber utilizado los datos clínicos o analíticos pertinentes para evaluar adecuadamente la respuesta del paciente a la terapia prescrita.
Incumplimiento del paciente	Cumplimiento inapropiado del paciente del tratamiento prescrito.
Otros errores	Otros errores de medicación no incluidos en las categorías anteriormente descritas.

^a Los diferentes tipos no son mutuamente excluyentes debido a la naturaleza multidisciplinar y multifactorial de los errores de medicación.

^b Asume que no ha habido error de prescripción. Se excluirían: 1) los casos en que el paciente rehúsa tomar la medicación o 2) la decisión de no administrar la medicación al darse cuenta de que existen contraindicaciones. Si hubiera una explicación evidente para la omisión (por ejemplo, el paciente estaba fuera de la unidad de enfermería para hacerse unas pruebas, o la medicación no estaba disponible), esta razón debe documentarse en la historia clínica del paciente.

^c Incluiría, por ejemplo, un medicamento equivocado, una dosis administrada a un paciente equivocado, medicamentos no prescritos y dosis administradas fuera de las guías o protocolos clínicos establecidos.

^d Excluiría: 1) desviaciones aceptadas según los márgenes predefinidos que se hayan establecido en cada institución en función de los dispositivos de medida proporcionados a los profesionales encargados de la administración de los medicamentos (por ejemplo, no administrar una dosis en función de la temperatura o el nivel de glucosa determinados en el paciente) y 2) formas farmacéuticas tópicas cuando la prescripción no haya indicado la cantidad.

^e Excluiría los protocolos aceptados (establecidos por la Comisión de Farmacia y Terapéutica o su equivalente) que autoricen al farmacéutico a dispensar formas farmacéuticas-alternativas a pacientes con necesidades especiales (por ejemplo, formas farmacéuticas líquidas para pacientes con sonda nasogástrica o que tienen dificultad para tragar).

^f Incluiría, por ejemplo, dilución o reconstitución incorrecta, mezcla de medicamentos que son física o químicamente incompatibles, y envasado incorrecto del producto.

^g Incluiría dosis administradas: 1) por una vía de administración errónea (diferente de la prescrita), 2) por la vía de administración correcta pero en un lugar erróneo (por ejemplo, ojo izquierdo en vez del derecho), y 3) velocidad de administración errónea.

^h Incluiría, por ejemplo, la administración de medicamentos caducados y de medicamentos mal almacenados.

La segunda escala es del 2010 del “*The National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCCMERP)*”. Esta institución estableció una clasificación de los errores por niveles de severidad que incluye errores potenciales, sin daño, con daño y mortales (Tabla 2).

Las instituciones de salud y particularmente las unidades de cuidados intensivos, deben realizar todos los esfuerzos necesarios para asegurar que los fármacos sean entregados en forma segura, efectiva, apropiada y eficiente. Estas iniciativas de mejora deben incorporar intervenciones múltiples a diferentes niveles.

Algunas recomendaciones para disminuir el riesgo de EPAM en la UCI son:

1. Apoyo institucional para el mejoramiento continuo de la calidad y seguridad de la atención clínica.
2. Capacitación continua del personal de salud a todo nivel. Esto incluye procesos de inducción al puesto general y específico, cursos y talleres permanentes de manejo adecuado de medicamentos.
3. Incorporación de Farmacéuticos Clínicos en la UCI capacitados e integrados al equipo tratante de UCI.
4. Protocolización de procesos de administración de medicamentos, así como protocolización del uso de los

fármacos más frecuentes (ej. Protocolo de manejo de sedación, de uso de drogas vasoactivas, de manejo de glicemia y de anticoagulación).

5. Sistemas de reporte voluntario de EPAM no punitivo y evaluación permanente de los mismos.
6. Prescripción discutida, revisada y despachada en equipo multidisciplinario de salud.
7. Cobertura adecuada de turnos, sabemos que la sobrecarga de trabajo médico y de enfermería se asocia a mayor tasa de errores. Esto aplica tanto para la relación número de médicos o enfermeras por paciente, como para la duración de los turnos.
8. Prescripciones médicas electrónicas
9. Tecnología de códigos de barra en las diferentes etapas del proceso.
10. Bombas de infusión continua inteligentes, es decir, con límites de infusión, bibliotecas y alarmas.

4) Enfrentamiento a las reacciones adversas a medicamentos (RAM) y toxicidad de drogas.

Además de la existencia de EPAM, existen reacciones adversas predecibles o no predecibles a una droga administrada. Este segundo fenómeno, también es de ocurrencia frecuente en las unidades de cuidados intensivos y a su vez se asocia a aumento de la morbi-mortalidad.

TABLA 2.
CLASIFICACIÓN DE LOS ERRORES POR CATEGORÍA Y NIVELES DE SEVERIDAD SEGÚN THE NATIONAL COORDINATING COUNCIL FOR MEDICATION ERROR REPORTING AND PREVENTION (NCCMERP)

CATEGORÍA	DEFINICIÓN
Error potencial o no error	Categoría A Circunstancias o incidentes con capacidad de causar error
	Categoría B Error se produjo, pero no alcanzó al paciente
Error sin daño ^a	Categoría C El error alcanzó al paciente, pero no le causó daño
	Categoría D El error alcanzó al paciente y no le causó daño, pero precisó monitorización ^c y/o intervención para comprobar que no había daño
Error con daño	Categoría E El error contribuyó o causó daño temporal al paciente y precisó intervención ^d
	Categoría F El error contribuyó o causó daño temporal al paciente y precisó o prolongó la hospitalización
	Categoría G Error contribuyó o causó daño permanente al paciente
	Categoría H El error comprometió la vida del paciente y se precisó intervención para mantener su vida ^e
Error mortal	Categoría I El error contribuyó o causó la muerte del paciente

a Daño: alteración temporal o permanente de estructuras o funciones físicas, emocionales o psicológicas y/o el dolor resultante de ellas que precise intervención.

b Un “error por omisión” alcanza al paciente.

c Monitorización: observación o registro de datos relevantes fisiológicos o psicológicos.

d Intervención: cualquier cambio realizado en la terapia o tratamiento médico o quirúrgico.

e Intervención necesaria para mantener la vida del paciente: incluye el soporte vital cardiovascular y respiratorio (desfibrilación, intubación, etc.).

Una reacción adversa a una droga se define como el daño o injuria causado por el uso de una droga, en cualquier momento en que ésta se entrega o en los días posteriores. Sólo el 25% de las reacciones adversas a medicamentos son imprevisibles y en la mayoría de los casos la reacción adversa guarda relación con la dosis administrada.

En un estudio que incluyó 1009 días de UCI, se evaluaron 79 pacientes graves (APACHE promedio de 25). Se registraron 230 eventos adversos asociados a medicamentos, concentrados en 175 días. Este estudio mostró que las 3 RAM más frecuentes, las cuales en conjunto representaron el 78% del total, fueron la hipoglicemia $<50\text{mg/dl}$ secundaria al uso de insulina, la aparición de hipokalemia $<3.0\text{mEq/L}$ por uso de furosemida y la prolongación del tiempo parcial de protrombina $>100\text{s}$, secundario al uso de heparina. Los errores fueron más frecuentes en pacientes más graves (con mayor puntaje de SOFA y TISS), en turnos con menor cobertura de enfermería y en turnos de noche (25).

Las reacciones adversas a medicamentos pueden afectar a cualquier órgano, sistema o a la totalidad de estos, constituyendo falla orgánica múltiple. Las afectaciones más frecuentes se resumen en la Tabla 3.

Al enfrentarse a un paciente con una RAM debemos considerar las alternativas diagnósticas, los antecedentes de la RAM observadas respecto del fármaco recibido, determinar la significancia clínica, manejar el evento de acuerdo al manejo específico del mismo, y determinar si se debe suspender el fármaco en forma permanente.

A modo de ejemplo, en el caso de la fiebre por fármacos es necesario descartar la presencia de infecciones, y de otras causas de fiebre no infecciosa, como son el trauma, TEP, hematomas, etc. Existen además algunos elementos que apoyan el origen farmacológico e la fiebre, como son la coexistencia de rash, bradicardia e hipotensión. La fiebre por fármacos suele ser intermitente y nunca superior a 40°C . Sólo en el 20-25% de los pacientes se asocia a eosinofilia, pero suele coexistir con algún grado de elevación de transaminasas.

Al momento de determinar que existe una RAM se debe discontinuar el fármaco. Si no es posible, debe considerarse la alternativa de cambiar a un fármaco de acción similar, pero de otra familia química.

Toda institución de salud debiese realizar fármaco-vigilancia activa para identificar pacientes en riesgo de

TABLA 3.
COMPROMISO POR SISTEMA MÁS FRECUENTES EN RAM

COMPROMISO SISTÉMICO / METABÓLICO

- Fiebre
- Hipertrigliceridemia
- Rabdomiolisis

COMPROMISO NEUROLÓGICO

- Agitación
- Convulsión

COMPROMISO GASTROINTESTINAL / HEPÁTICO

- Emesis
- Elevación de enzimas hepáticas
- Perforación Intestinal

COMPROMISO CARDÍOVASCULAR

- Prolongación del Intervalo QT
- Taquicardia
- Fibrilación auricular
- Hipotensión

COMPROMISO CUTÁNEO

- Hipersensibilidad
- Rash cutáneo
- Eritema

COMPROMISO HEMATOLÓGICO

- Trombocitopenia
- Hemorragia

COMPROMISO RENAL

- Falla renal aguda

desarrollar RAM, registro de las mismas, y promover el manejo adecuado de los pacientes con sospecha de RAM. En el caso de la UCI en particular, es fundamental contar con un farmacéutico clínico que se encargue de levantar las alertas necesarias para una adecuada farmacovigilancia.

CONCLUSIÓN

La administración correcta de medicamentos es un desafío permanente en la UCI, cada paciente debe ser considerado según sus alteraciones fisiopatológicas, para determinar las dosis correctas y las interacciones posibles. Del mismo modo debe existir un adecuado plan de fármaco vigilancia para detectar las complicaciones asociadas a la administración de cada uno de los fármacos. Es fundamental contar con protocolos que permitan asegurar el cumplimiento de aquellos procesos que la literatura muestra como críticos en permitir una mejor sobrevida de nuestros pacientes.

Entre ellos están los mencionados en este artículo como la protocolización de la sedación y analgesia, y del manejo de la glicemia, pero otros procesos asociados a la administración de fármacos también deben considerarse, como el uso adecuado de antibióticos, en cuanto a dosis, frecuencia y niveles, el correcto uso de bloqueo neuromuscular en paciente en falla respiratoria grave, el empleo de fármacos anticonvulsivantes endovenosos en pacientes críticos en estatus epiléptico, entre otros. El rol de un farmacéutico clínico en la unidad aparece entonces como fundamental y parte central del equipo de trabajo de una UCI.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zagli G, Tarantini F, Bonizzoli M, et al. Altered pharmacology in the Intensive Care Unit patient. *Fundam Clin Pharmacol*. 2008;22(5):493-501.
2. Power BM, Forber AM, van Heerden PV, Ilett KF. Pharmacokinetics of drugs used in critically ill adults. *Clin Pharmacokinet* 1998;34(1):25-56.
3. Pea F, Viale P, Furlanut M. Antimicrobial therapy in critically ill patients. A review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clin Pharmacokinet* 2005;44(10):1009-34.
4. Lagneau F, Perbet S, Delefosse D, Wernet A, Stocco J, Marty J. Drugs pharmacokinetics in ICU patients: consequences of hypoalbuminemia upon drugs monitoring and dosing scheme. *Intensive Care Med* 2004;30(6):1247.
5. Park G. Molecular mechanisms of drug metabolism in the critically ill. *Br J Anaesth* 1996;77(1):32-49.
6. Regueria T, Andresen M, Mercado M, Downey P. Fisiopatología de la insuficiencia renal aguda durante la sepsis. *Med Intensiva* 2011;35(7):424-432.
7. Udy AA, Roberts JA, Boots RJ, Peterson DL, Lipman J. Augmented renal clearance. Implications for antibacterial dosing in the critically ill. *Clin Pharmacokinet* 2010;49(1):1-
8. Cornejo R, Downey P, Castro R, Romero C, Regueira T, Vega J. High-volume hemofiltration as salvage therapy in severe hyperdynamic septic shock. *Intensive Care Med* 2006;32:713-22.
9. Barr J, Pandharipande PP. The pain, agitation, and delirium care bundle: synergistic benefits of implementing the 2013 Pain, Agitation, and Delirium Guidelines in an integrated and interdisciplinary fashion. *Crit Care Med*. 2013;41:S99-115.
10. Roberts DJ, Haroon B, Hall RI. Sedation for critically ill or injured adults in the intensive care unit: a shifting paradigm. *Drugs* 2012;72(14):1881-916.
11. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Critical care medicine* 2013;41(1):263-306.
12. Celis-Rodríguez E, Birchenall C, De la Cal MA et al. Clinical practice guidelines for evidence-based management of sedoanalgesia in critically ill adult patients. *Medicina Intensiva* 2013;37(8):519-574.
13. Bar-Joseph G, Guilburd Y, Tamir A, Guilburd JN. Effectiveness of ketamine in decreasing intracranial pressure in children with intracranial hypertension. *J Neurosurg Pediatr* 2009;4(1):40-6.
14. Lonardo NW, Mone MC, Nirula R, et al. Propofol is associated with favorable outcomes compared with benzodiazepines in ventilated intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(11):1383-94.
15. Reade MC, Eastwood GM, Bellomo R, et al. Effect of Dexmedetomidine Added to Standard Care on Ventilator-Free Time in Patients With Agitated Delirium: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315(14):1460-8.
16. Honiden S, Inzucchi SE. Analytic review: glucose controversies in the ICU. *J Intensive Care Med*. 2011;26(3):135-50.
17. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2000;345(19):1359-67.
18. Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(12):1471-8.
19. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*. 2006;354(5):449-61.
20. Brunkhorst F, Engel C, Bloos F, et al. Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125-139.

21. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, et al. A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med.* 2009;35(10):1738-48.
22. Finfer S, Chittock D, Li Y, et al. Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients. The NICE-SUGAR Study Investigators. *N Engl J Med* 2009; 360:1283-1297.
23. Kohn L. The Institute of Medicine report on medical error: Overview and implications for pharmacy. *Am J Health Syst Pharm* 2001;58: 63-6.
24. Leape L, Bates D, Cullen D, et al. Systems Analysis of Adverse Drug Events. *JAMA* 1995;274: 35-43.
25. Seynaeve S, Verbrugghe W, Claes B, Vandenplas D, Reyntiens D, Jorens PG. Adverse drug events in intensive care units: a cross-sectional study of prevalence and risk factors. *Am J Crit Care.* 2011;20(6):131-40.